

# 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C与海岛地区老年人认知功能障碍的相关性研究

杨青青 郭艳宏 王追琴 顾许儿 丁春红 崔凤娟

**[摘要]** 目的 探讨血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C(Cys-C)与海岛地区老年人认知功能障碍的相关性。方法 采用多阶段随机抽取舟山市4个县10个社区共1451名60岁以上社区老年人。收集一般信息,及血清Cys-C值及肝功能、肌酐、尿酸、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇血液检查,并进行认知功能测试,分析血清Cys-C与认知功能障碍的相关性。结果 1451例60岁以上的老年人中,轻度认知功能障碍有227例(15.64%),老年期痴呆有91例(6.27%)。不同年龄段和不同既往病史的血清Cys-C水平比较,差异均有统计学意义( $F$ 分别=242.47、152.79,  $P$ 均 $<0.05$ )。认知功能与血清Cys-C等相关因素的logistic回归分析得出:血清Cys-C每增加一个单位,简易智能精神状态检查量表(MMSE)异常概率增加21.84倍,蒙特利尔认知评估表(MoCA)异常概率增加8.09倍,智力得分异常概率增加8.09倍;血胆固醇值每增加一个单位,MMSE异常概率增加8.26倍,智力得分异常概率增加6.05倍。高水平血清Cys-C和高胆固醇血症是认知功能障碍的危险因素。结论 血清Cys-C与认知功能障碍有相关性,是老年认知功能障碍的危险因素。

**[关键词]** 老年人; 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C; 认知功能障碍

**Correlation between serum Cystatin-C and cognitive dysfunction in the elderly in island area** YANG Qingqing, GUO Yanhong, WANG Zhuqin, et al. Department of Geriatric Rehabilitation, Zhoushan Second People's Hospital, Zhoushan 316000, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between serum Cystatin-C and cognitive dysfunction in the elderly in island area. **Methods** A total of 1451 community elderly over 60 years old were randomly selected from 10 communities in 4 counties and districts of Zhoushan. General conditions, serum Cystatin-C value and blood tests of liver function, creatinine, uric acid, fasting blood glucose, triglyceride and total cholesterol were collected, and cognitive function tests were performed to analyze the correlation between serum Cystatin-C and cognitive dysfunction. **Results** Among 1451 patients over 60 years old, 227 (15.64%) had mild cognitive impairment and 91 (6.27%) had senile dementia. There were statistically significant differences in serum Cystatin-C levels among different age groups and different medical history ( $F=242.47, 152.79, P<0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the abnormal probability of MMSE increased 21.84 times, the abnormal probability of MoCA increased 8.09 times, and the abnormal probability of IQ increased 8.09 times with 1 unit increase of serum Cystatin C. For each unit increase in blood cholesterol level, the abnormal probability of MMSE and IQ increased 8.26 times and 6.05 times respectively. High levels of serum Cystatin-C and hypercholesterolemia are risk factors for cognitive impairment. **Conclusion** Serum Cystatin-C is associated with cognitive dysfunction and is a risk factor for cognitive dysfunction in the elderly.

**[Key words]** elderly patients; serum Cystatin C; cognitive dysfunction

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.001.010

基金项目:舟山市科技局项目(2017C13189)

作者单位:316000 浙江舟山,舟山市第二人民医院老年康复科

老年期痴呆临床常以记忆障碍为主要改变的认知功能损害。传统对认知功能损害筛查是通过神经心理学测验量表结合影像学检查、病史等进行<sup>[1,2]</sup>。虽然传统测试内容比较全面,但实际操作

时消耗时间较长,并且相对缺乏客观性。因此,需要寻找一种客观、敏感、快速的实验室指标,能及早筛查出认知功能障碍,有效预防及延缓痴呆的发生。本次研究探讨血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂-C(Cystatin C, Cys-C)与认知功能的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 由舟山市第二人民医院在2020年1月至2020年6月采用多阶段随机抽样抽取舟山市岱山、嵊泗、普陀、定海4个县区10个社区,分别为枫树、山外、城东、滨海、雄洋、顺母、东港、西园、盘峙、海滨共1500名60岁以上社区老年人,采用上门入户调查方式开展调查,共配合完成调查1451名。剔除以下人群:精神分裂症;合并严重的心肝肾血液系统疾病及甲状腺疾病;恶性肿瘤病史;存在交流障碍等影响认知功能评价;酒/药物依赖,存在服用改善认知及抗抑郁药物。

### 1.2 调查工具

1.2.1 一般问卷 填写研究对象的基本情况;内容包括研究对象性别、社区、年龄、教育年限、吸烟史、饮酒史、有无糖尿病、高血压、脑血管病等既往病史等。

1.2.2 简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE) 该量表包括时间定向、地点定向、即刻记忆、注意力和计算力、短时记忆、语言及视空间结构能力,总分30分。文盲>20分、小学>24分,初中以上>27分为正常。文盲≤17分、小学≤20分、初中以上≤24分为阳性,即痴呆可能。介于二者之间为轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)<sup>[3]</sup>。

1.2.3 蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA) 包括视空间/执行功能、命名、注意力、语言、抽象功能、延迟回忆、定向力。总分30分(记忆不计分,用于延迟回忆的评估)。>25分为正常,≤25分为阳性,评分为15~24分为MCI。对于MoCA<30分且受教育年限<12年者,总分加1分<sup>[3]</sup>。

1.2.4 韦氏成人智力测验(wechsler adult intelligence scale, WAIS) 包括言语测验6项和操作测验5项。言语测验包括知识、领悟测试、算术测验、相似性测验、数字广度测验、词汇测试,操作测验包括数字符合测试、图画填充测验、木块图测验、图片排列测验、图形拼凑。>86分以上的为正常组,70~86分的为MCI,<70分为痴呆<sup>[4]</sup>。

1.2.5 实验室检查 检测所有患者血清Cys-C、肝功能、肌酐、尿酸、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇等实验室指标。

### 1.3 诊断标准

1.3.1 MCI的诊断标准 参考Grundman诊断标准<sup>[2]</sup>:①主诉有记忆障碍,且诉有知情者证实;②除记忆障碍外,其他认知功能相对完好或轻度受损;③日常生活能力基本正常;④经总体认知功能检测符合轻度认知功能障碍;⑤达不到痴呆标准。

1.3.2 老年期痴呆诊断标准 根据ICD-10国际精神与行为障碍诊断标准。对所有研究对象进行神经心理测验测定认知功能(MMSE评分、MoCA评分),对MMSE/MoCA任一阳性者进一步由心理测验师进行WAIS测试,WAIS测试异常者由专科医生结合病史作出MCI或者痴呆的初步诊断。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据处理及分析。计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )进行描述,运用单因素方差分析;计数资料采用 $\chi^2$ 检验;认知功能相关因素分析采用logistic逐步回归分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 神经电生理检测结果及认知功能障碍患病情况 所有对象均进行心理测验,经评定后结果:MCI患病率15.64%,男性108例,占47.58%,女性119例,占52.42%;老年期痴呆的患病率为6.27%,男性39例,占42.86%,女性52例占57.14%。

2.2 不同特征人群的血清Cys-C水平比较 检测结果如下:不同性别:男性为(1.22±0.50)mg/L、女性为(1.18±0.52)mg/L;不同年龄段:60~69岁(1.05±0.34)、70~79岁(1.21±0.47)mg/L,≥80岁(1.69±0.78)mg/L;不同文化程度:文盲(1.23±0.51)mg/L、小学(1.19±0.52)mg/L、初中(1.17±0.53)mg/L、高中及以上(1.30±0.55)mg/L;吸烟:有吸烟(1.23±0.55)mg/L,无吸烟(1.20±0.51)mg/L;饮酒:有饮酒(1.20±0.46)mg/L,无饮酒(1.20±0.53)mg/L;既往病史:有高血压(1.27±0.54)mg/L,有糖尿病(1.35±0.56)mg/L,有脑血管病史(1.67±0.83)mg/L,无既往病史(1.04±0.28)mg/L。

各年龄组血清Cys-C水平比较,差异有统计学意义( $F=242.47, P < 0.05$ ),既往有高血压、糖尿病、脑血管病和无既往史患者的血清Cys-C水平比较,差异有统计学意义( $F=152.79, P < 0.05$ )。但不同性别、文化程度、烟、酒史患者的血清Cys-C水平比较,差异均无统计学意义( $F$ 分别=3.00、0.88、0.73、0.05,

$P$ 均 $>0.05$ )。

### 2.3 认知功能与血清 Cys-C 等因素的认知 logistic 回归分析

2.3.1 以 MMSE 值为因变量(正常=0,异常=1),血清 Cys-C( $X_1$ )、谷丙转氨酶( $X_2$ )、谷草转氨酶( $X_3$ )、肌酐( $X_4$ )、尿酸( $X_5$ )、空腹血糖( $X_6$ )、胆固醇( $X_7$ )为自变量,进行 logistic 逐步回归分析。见表 1。

表 1 MMSE 相关因素的 logistic 回归分析

自变量	$\beta$	S.E.	Wald	P	OR
血清 Cys-C	3.08	0.22	182.17	<0.05	21.84
尿酸	0.00	0.00	4.18	<0.05	1.00
血糖	0.11	0.04	6.67	<0.05	1.12
胆固醇	2.11	0.06	2.97	<0.05	8.26
常数项	-6.01	0.58	106.61	<0.05	

由表 1 可见,进入回归方程的自变量包括血清 Cys-C( $X_1$ )、尿酸( $X_5$ )、空腹血糖( $X_6$ )、胆固醇( $X_7$ ), logistic 回归方程为:  $\text{Logit}P = -6.01 + 3.08X_1 + 0.00X_5 + 0.11X_6 + 2.11X_7$ ; 血清 Cys-C 每增加一个单位, MMSE 异常概率增加 21.84 倍; 胆固醇每增加一个单位, MMSE 异常概率增加 8.26 倍。

2.3.2 以 MoCA 值为因变量(正常=0,异常=1),血清 Cys-C( $X_1$ )、谷丙转氨酶( $X_2$ )、谷草转氨酶( $X_3$ )、肌酐( $X_4$ )、尿酸( $X_5$ )、空腹血糖( $X_6$ )、胆固醇( $X_7$ )为自变量,进行 logistic 逐步回归分析。见表 2。

表 2 MoCA 相关因素的 logistic 回归分析

自变量	$\beta$	S.E.	Wald	P	OR
血清 Cys-C	2.09	0.16	152.29	<0.05	8.09
谷草转氨酶	0.01	0.00	2.45	>0.05	0.98
尿酸	0.00	0.00	12.06	<0.05	1.00
空腹血糖	0.13	0.04	8.59	<0.05	1.14
常数项	-5.99	0.52	130.97	<0.05	

由表 2 可见,进入回归方程的自变量是:血清 Cys-C( $X_1$ )、谷草转氨酶( $X_3$ )、尿酸( $X_5$ )、空腹血糖( $X_6$ ) ( $\chi^2=260.55, P<0.05$ )。 logistic 回归方程为:  $\text{Logit}P = -5.99 + 2.09X_1 + 0.01X_3 + 0.00X_5 + 0.13X_6$ ; 血清 Cys-C 每增加一个单位, MoCA 异常概率增加 8.09 倍。

2.3.3 以智力得分为因变量,血清 Cys-C( $X_1$ )、谷丙转氨酶( $X_2$ )、谷草转氨酶( $X_3$ )、肌酐( $X_4$ )、尿酸( $X_5$ )、空腹血糖( $X_6$ )、胆固醇( $X_7$ )自变量,进行 logistic 逐步回归分析。见表 3。

由表 3 可见,进入回归方程的自变量有血清

Cys-C( $X_1$ )、尿酸( $X_5$ )、空腹血糖( $X_6$ )、胆固醇( $X_7$ ), logistic 回归方程为:  $\text{Logit}P = -5.60 + 1.34X_1 + 0.00X_5 + 0.17X_6 - 0.22X_7$ ; 血清 Cys-C 每增加一个单位,智力得分异常概率增加 8.09 倍。血胆固醇每增加一个单位,智力得分异常概率增加 6.05 倍。

表 3 智力得分相关因素的 logistic 回归分析

自变量	$\beta$	S.E.	Wald	P	OR
血清 Cys-C	1.34	0.14	82.87	<0.05	3.82
尿酸	0.00	0.01	4.73	<0.05	1.00
空腹血糖	0.17	0.06	8.49	<0.05	1.19
胆固醇	0.22	0.09	5.12	<0.05	0.80
常数项	-5.60	0.77	52.70	<0.05	

### 3 讨论

随着我国人口老龄化社加剧,老年痴呆患者将会越来越多,给患者本人、家庭和社会带来沉重的负担。目前关于认知的筛查和诊断较为耗时、耗力。在当今的医疗环境下,医务人员可能并无充分的时间对每个老年人进行完整的、系统的认知筛查,错过了痴呆的早期预防。积极寻找认知障碍的相关生物学指标是近来研究者关注的热点。近几年血清 Cys-C 检测与认知功能的相关性研究<sup>[5-7]</sup>,越来越受到重视。但对海岛地区的相关研究报道较少。

本次研究通过对舟山海岛地区的居民进行血清 Cys-C 检测与认知功能的相关性研究发现,不同年龄段和不同既往病史的血清 Cys-C 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),说明随着年龄的增大、有高血压、糖尿病、脑血管病等基础疾病的认知功能损害患者,血清 Cys-C 水平也逐渐升高,但与性别、文化程度、烟酒等无明显相关。同时,本次研究分别以 MMSE、MoCA、IQ 为因变量,以不同浓度的血清 Cys-C 水平、尿酸、肝功能、肌酐、血糖、血脂水平等指标为自变量进行多因素的 logistic 回归分析。结果显示,MMSE、MoCA、智力得分异常概率与血清 Cys-C、胆固醇有相关性,表明随着血清 Cys-C 水平与胆固醇值的升高,MMSE、MoCA、IQ 阳性率升高,认知功能障碍逐渐加重,即血清 Cys-C 可能是老年认知功能障碍的独立危险因素。这与 Zhang 等<sup>[8]</sup>研究 Cys-C 可能是整体认知障碍的独立危险因素结果相一致。血清 Cys-C 影响认知功能的机制可能与  $\beta$  样淀粉蛋白的产生、细胞凋亡及氧化应激、神经元的再生与神经变性、大脑淀粉样血管病变等有关<sup>[9]</sup>。

同时,本次研究调查结果显示舟山海岛新区MCI患病率15.64%,60岁以上老年期痴呆的患病率的6.27%,居于全国的中高位水平<sup>[10,11]</sup>。可能与海岛偏远地区对认知功能障碍的早期认识不足与干预较晚等因素有关。

本次研究过程中还有不足之处:生化指标的检查 and 认知功能量表的评估等仅进行了一次筛查,存在偶然性;缺乏对不同血清Cys-C水平认知功能评价的随访结果,有一定的局限性。缺少对认知功能异常的患者提供生活、饮食、疾病等多方面的指导。

综上所述,在临床工作中,不仅要关注高血脂、高血压、糖尿病等对认知带来的影响,还要进行常规的血清Cys-C的测定。对于血清Cys-C水平升高的老年人,医务工作者需及时检查认知功能。该项目检测方便,价格便宜,操作简单,对患者的配合性要求较低,在门诊和住院均可进行,在各级医院均可开展,能够在一定程度上节约时间成本及人力物力成本,建议在老年人的体检项目中加入血清Cys-C的测定,有助于早期识别痴呆患者,延缓痴呆的进展,降低痴呆致残率,提高老年人的生活质量,对减轻家庭、社会的医疗负担有重要意义。

#### 参考文献

- 1 中华医学会老年医学分会老年神经病学组.中国老年人认知障碍诊治流程专家建议[J].中华老年医学杂志,2014,33(8):817-825.
- 2 Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials[J]. Arch Neurol, 2004, 61(1):59-66.
- 3 李华,刘忠玲,曹辉.蒙特利尔认知评估量表、简易精神状态量表与P300评价早期血管性认知功能障碍损害的对比研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2013,22(5):430-431.
- 4 罗祖明,丁新生.缺血性脑血管病学[M].北京:人民卫生出版社,2010:581-583.
- 5 马贺,李希芝,邱长云,等.老年脑出血患者脑动脉硬化与血清胱抑素C及超敏C反应蛋白的相关性[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6783-6784.
- 6 Yaffe K, Kurellatamura M, Ackerson L, et al. Higher levels of Cystatin C are associated with worse cognitive function among older adults with chronic kidney disease: The CRIC COG study[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(9):1623-1629.
- 7 杨英,杨俊.同型半胱氨酸与心血管疾病关系的研究进展[J].临床心血管杂志,2017,33(2):106-109.
- 8 Zhang SF, Luo Y, Dong Z, et al. Impact of periventricular hyperintensities and Cystatin C on different cognitive domains in the population of non-demented elderly Chinese[J]. J Clin Neurosci, 2019, 68(5):201-210.
- 9 沈红枫,查谓.冠心病患者抑郁程度与血清同型半胱氨酸水平的相关性分析[J].全科医学临床与教育,2014,12(1):76-77.
- 10 Hua Y, Zhao H, Lu X, et al. Meta-analysis of the Cystatin C (CST3) gene G73A polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease[J]. Int J Neurosci, 2012, 122(8):431-438.
- 11 李昂,殷淑琴,徐勇,等.2010~2030年中国老年期痴呆的预测[J].中国老年学杂志,2015,7(13):3708-3711.

(收稿日期 2021-05-11)

(本文编辑 葛芳君)